

Quantitative Analyse der Epidermisstruktur:
Abhängigkeit von Körperregion
und Zellneubildungsrate

Peter Pohl

1972

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuss-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Professor Dr.med.O.Braun-Falco

Quantitative Analyse der Epidermisstruktur:

Abhängigkeit von Körperregion und Zellneu-
bildungsrate

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Peter Pohl

aus Baldham bei München

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. E. Christophers

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1972



Inhaltsübersicht

I. <u>Einleitung</u>	3 - 8
II. <u>Material und Methoden</u>	9 - 12
III. <u>Ergebnisse</u>	13
1. Mikroskopische Ergebnisse	13
a) Vergleichende histologische Betrachtung der Epidermis von Sohle und Ohr im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt	13
b) Struktur der Hornschicht nach FITC-Färbung	15
2. Quantitative Ergebnisse an Ohr- und Sohlenepidermis	20
a) Epidermisdicke	20
b) ^3H -TdR-Markierungsindex	20
c) Basalmembranlänge	20
3. Korrelation zwischen epidermaler Hornschichtstruktur und:	21
a) Epidermisdicke	21
b) ^3H -TdR-Markierungsindex	21
c) Basalmembranlänge	24
4. Bestimmung der Gewebsgrößen (Dicke, Markierungsindex, BML) in Abhängigkeit von der Körperregion (Ohr und Sohle).	25

a) Verhältnis Dicke-Markierungsindex	25
b) Verhältnis Dicke-Basalmembranlänge	27
c) Verhältnis Basalmembranlänge-Markierungsindex	30
5. Veränderung der Gewebsgrößen (Dicke, Markierungsindex, Basalmembranlänge) am MS-Ohr nach n-Hexadecan-Behandlung	32
a) Korrelation Dicke-Basalmembranlänge (BML)	34
b) Korrelation Markierungsindex-Basalmembranlänge	36
c) Korrelation Markierungsindex-Dicke	38
IV. Besprechung der Ergebnisse	41
1. Die Hornschichtstruktur	41
2. Quantitative Analyse der epidermalen Gesamtstruktur in Abhängigkeit von den Körperregionen	49
3. Dynamik des epidermalen Strukturumbaus nach chemischer Stimulation	53
V. Zusammenfassung	60
VI. Literaturverzeichnis	63

I. EINLEITUNG

Die Epidermis ist die Grenzschicht des Körpers zur Außenwelt. Sie gehört zu den Mausergeweben, die sich von allen anderen Körperzellen durch funktionelle und morphologische Charakteristika unterscheiden. Messier und Leblond (64) versuchten 1966 sämtliche Körperzellen nach ihrer regenerativen Aktivität zu klassifizieren. Danach werden 3 Gewebsarten unterschieden:

- a) Statische Gewebe (z.B. Nervenzellen), die bei Stimulation lediglich mit einer Hypertrophie der Einzelzelle zu reagieren vermögen.
- b) Wachsende Gewebe (z.B. Drüsen), die bei Stimulation zur Zellteilung angeregt werden.
- c) Mausergewebe (z.B. Epidermis, Epithelien des Darmes, blutbildendes Knochenmark), die den physiologischen Zellverlust und Zelltod durch kontinuierliche Zellteilung ausgleichen, sowie auf Stimulation mit einer veränderten Zellteilungsrate antworten.

Mausergewebe unterscheiden sich von den zwei anderen Geweben durch das Ausmaß ihrer zellregenerativen Potenz (45). Unter Ruhebedingungen besteht an der Epidermis wie an allen anderen Epithelien ein Gleichgewicht (steady state) zwischen der proliferativen Aktivität (Zellneubildung pro Zeiteinheit) und dem durch Tod und Abstoßung

entstehenden, physiologischen Zellverlust. Dabei bleibt die Epidermisdicke, bis auf geringe Schwankungen, konstant (11).

Charakteristisch für die Mausergewebe ist weiterhin die Einteilung in morphologische wie funktionale Gewebiszonen (28). Diese sind bei den Epithelien räumlich getrennt:

- a) Die Zellen der Basalzellschicht sind die Zentren der Zellteilung ("proliferating pool") und stellen die eigentliche proliferierende Zellfraktion dar.
- b) Die periphärwärts gelegene Zellfraktion, die sich in verschiedenen Stadien der Verhornung befindet und somit dem differenzierenden Gewebsabschnitt angehört ("differentiating pool").
- c) Die Hornschicht als Endprodukt der epidermalen Zellleistung. Durch ihre starke zelluläre Cohärenz und der durch das intrazelluläre Keratin gegebenen Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen und thermischen Reizen bildet sie eine Barriere; sie stellt somit eine "funktionelle" Zellschicht dar.

Im histologischen Bild zeigt sich die Epidermis des Meer-schweinchens folgendermaßen (ausgehend vom Corium):

Die Basalmembran grenzt als innere Grenze die Epidermis vom Corium als dermo-epidermale Verbundzone ab. Sie hat

je nach der topographischen Entnahmestelle des Präparates einen mehr geradlinigen Verlauf (Ohr) oder einen gewellten, den dermalen Papillen angepaßten Verlauf (Fußsohle)(s.Abb. 1 und 2).

Ihr folgt das Stratum basale mit einer Zellschicht,
das Stratum spinosum aus mehreren Lagen polygonaler und mit runden Kernen ausgestatteten Zellen,
das Stratum granulosum aus durchweg mehreren Lagen rautenförmiger und Keratohyalingranula enthaltender Zellen,
das Stratum corneum aus 12 und mehr Lagen flachgedrückter Zellen.

Unter Verwendung neuer Färbetechniken konnte erstmals 1964 (22) die Feinstruktur des Stratum corneum lichtmikroskopisch dargestellt werden. In der Weiterentwicklung dieses Verfahrens wurde in den folgenden Jahren die strukturelle Organisation auch der übrigen Schichten der Epidermis näher untersucht (31, 33, 34, 35, 36, 56, 58, 62). Man erkannte zwei architektonische Prinzipien im Aufbau der Epidermis: Zellsäulen und unregelmäßige Zellanzordnung, das heißt "Ordnung" und "Unordnung".

Damit hat sich das Verständnis des normalen Gewebsaufbaus der Epidermis grundsätzlich gewandelt. Während im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt die lebende (nicht verhornte) Epidermis durchweg als eine strukturlos-ungeordnet erscheinende Ansammlung von mehr oder weniger keratinisierten

Zellen erschien, die von einer Schicht abgeflachter, nur schwer identifizierbarer Hornzellen bedeckt war, zeigte sich besonders nach der FITC-Färbemethode (31), daß auch in der lebenden Epidermis bereits eine strukturelle Organisation der oberen Zellschichten vorhanden war (31, 33, 34, 35).

Unsere Kenntnisse über diese strukturelle Organisation, besonders in Form von Zellsäulen, haben sich in den letzten zwei Jahren bedeutend erweitert. Mackenzie (1969) beschrieb das Auftreten von cornealen Säulen in der Haut verschiedener Labortiere und vermutete darin ein universelles Bauprinzip des Säugetier-Stratum-Corneum (55). Auch an der menschlichen Epidermis kommen diese Zellsäulen ((besonders am Rumpf (33, 35, 63)) vor. Letztere Autoren untersuchten verschiedene Hautareale des Menschen und fanden auch hier einen mehr oder weniger gut ausgeprägten columnären Aufbau im Bereich des Stratum corneum. Nach den Untersuchungen von Christophers (37) kommt eine epidermale Columnärstruktur beim Erwachsenen ausschließlich an den Rumpfarealen vor, während besonders die distalen Extremitätenabschnitte wie auch die Kopfhaut keine geordnete Struktur aufweisen.

Ausgehend von der Tatsache, daß sich diese auffallende Symmetrie in der dreidimensionalen Anordnung von Horn-

zellen im Rahmen der Gewebserneuerung kontinuierlich neu aufbauen muß, ergab sich die Frage nach den Voraussetzungen für die Entwicklung dieser Gewebearchitektur und nach den Mechanismen, die im einzelnen zu diesem Strukturaufbau führen. Christophers (34) wies bereits darauf hin, daß die strukturelle Organisation des Stratum corneum in Form von Zellsäulen verläuft, sobald die Epidermis im Rahmen der Wundheilung (Schnittverletzungen) eine erhöhte Zellteilungsrate und Zellwanderung aufweist. Offensichtlich können sich Zellsäulen nicht mehr aufbauen, sobald eine erhöhte zelluläre Motilität, wie sie bei der Wundheilung durch die sich in das Wundgebiet vorschiebende epitheliale Lippe gegeben ist, vorliegt. Weiterhin ist bekannt (32, 56, 58, 62), daß es an den Handflächen und Sohlen niemals zu einer geordneten strukturellen Organisation kommt. Diese Tatsachen waren Anlaß für die hier vorliegende Untersuchung, wobei zunächst der Frage nachgegangen werden soll, welche Rolle veränderliche Epidermisgrößen wie epidermale Dicke, epidermale Zellneubildung und die Epidermisstruktur mit Ausbildung des wellenförmigen Basalmembranverlaufs für die Bildung der Columnärstruktur spielen. Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Arealen ein und desselben Tieres zunächst ohne Behandlung durchgeführt, um möglichst eindeutig verwertbare Meßdaten zu erhalten. Besonders vorteilhaft war dabei, daß sich das

Meerschweinchenohr in vorausgehenden Untersuchungen als außerordentlich wechselvoll in der Gestaltung von epidermalen Zellsäulen erwies. Somit konnte gerade an dieser Epidermis eine genauere Analyse der drei oben genannten funktionellen Werte erhalten werden.

II. MATERIAL UND METHODEN

Materialien:

Als Versuchstiere dienten männliche Albinomeerschweinchen vom Stamme Purbright (Lebendgewicht 200 bis 300 g), die mit Altromin^R und Wasser ad libitum ernährt wurden. Die Stalltemperatur betrug 22 Grad Celsius und wurde durch Klimaanlage konstant gehalten. Zur Markierung wurde Thymidin-Methyl-³H (³H-TdR) ((spezifische Aktivität 6,7 Ci/mM (Buchler, Braunschweig) benutzt, das in Versandmengen von 1 mCi bezogen wurde.

In die dorsale Ohrhaut und in die Fußsohlen wurden 10 u Ci ³H-TdR in physiologischer Kochsalzlösung subepidermal in einer Gesamtmenge von 0,1 ml injiziert. Die Tiere wurden durch Äther getötet, Gewebe aus den Injektionsgebieten entnommen und in 10 %igem Neutralformalin 24 bis 48 Stunden fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet bzw. mit Kohlendioxid-schnee eingefroren und im Tiefkühlschrank bei etwa minus 20 Grad Celsius aufbewahrt.

Methoden:

Autoradiographische Technik: Von den entnommenen Gewebestücken wurden 4 bis 5 μ dicke Paraffinschnitte bzw. 5 μ dicke Kryostatschnitte angefertigt. Diese Schnitte

wurden nach Entparaftinierung bzw. Fixierung (5 Minuten mit Methanoleisessig) mit Kodak AR 10 Stripping-Film bedeckt und bei minus 20 Grad Celsius im luftdicht verschlossenen Kasten 30 Tage exponiert. Der anschließend durchgeführten Entwicklung (Kodak D 19 DV) und Fixierung folgte nach gründlicher Wässerung die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, sowie die Einbettung unter Verwendung von Kaisers Glycerin-Gelatine. Präparate mit hoher Hintergrundmarkierung wurden verworfen.

Fluorescin-Isothiocyanat -Färbung: Verwendet wurden 5 μ dicke, im Kryostat vertikal geschnittene Gewebeproben von Ohren und Sohlen von Albinomeerschweinchen. Zur Anfärbung wurden sie mit einer wässrigen Lösung von Fluorescin-Isothioscyanat (FITC) ((Serva, Heidelberg) Verdünnung 1:10.000)) überschichtet, nach 2 Minuten Einwirkungszeit zweimal in destilliertem Wasser je 2 Minuten lang gewässert. Anschliessend wurden sie unter 0,5 %-iger Essigsäure vorsichtig eingedeckt. Die Betrachtung erfolgte unter dem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss, Filterkombination U G 1 41,40, KP 500).

Auszählen der markierten Zellen:

- a) Die Auszählung ^3H -markierter Epidermiszellen wurde wiederholt durchgeführt und stichprobenartig von einem zweiten Untersucher kontrolliert. Alle Zellen mit mehr als 4 Silberkörnern über dem Hintergrund

galten dabei als markiert.

b) Auszählung pro epidermaler Oberflächenlänge (OFL).

Hierbei wurden auf den Deckelchen der einzelnen auszuwertenden Präparate mit Tusche jeweils 2 Punkte über den Schnitten aufgezeichnet. Die hierdurch abgesteckte Länge wurde in einem mikroskopischen Projektor (Zeiss Prado 500) bei 320-facher Vergrößerung mit einem Rollmeßgerät unter Benutzung der Zentimeterskala vermessen. Auf diese Weise wurde von einem Gewebsstückchen an mehreren Schnitten die Oberflächenlänge bestimmt und dann die dazugehörige Zahl der markierten Zellen ausgezählt. Im Durchschnitt wurden pro Gewebprobe 10 mm epidermale OFL einer quantitativen Auszählung unterworfen.

Flächenmessung, Dickenbestimmung:

Hier wurden die bereits ausgezählten Schnitte der jeweiligen Präparate vermessen. Sie wurden 320-fach vergrößert auf Papier abgezeichnet. Es wurden nur interfollikuläre, senkrecht geschnittene Epidermisabschnitte vermessen. Die Hornschicht wurde dabei nicht berücksichtigt. Die seitliche Begrenzung der Zeichnungen erfolgte durch Senkrechte auf die Epidermisoberfläche. Diese Zeichnungen wurden dann planimetrisch vermessen (Planimeter: Fa. Ott, Kempten/Bayern). Die Durchschnittsdicke ergab sich durch Division von Fläche und Oberflächenlänge und anschließender Umrechnung in μ .

Längenmessungen:

Oberflächenlänge und Basalmembranlänge wurden auf den Zeichnungen mit einem Rollmeßgerät unter Benutzung der Zentimeterskala vermessen.

Hornschichtstruktur:

An FITC-gefärbten Präparaten, bei denen die Dickenbestimmung erfolgt war, wurde die Architektur des Stratum corneum erfaßt. Das Bauprinzip wurde in Prozentzahlen von geordneten Zellsäulen schätzend festgehalten und an mehreren Schnitten einer Gewebsentnahme kontrolliert.

Hyperplasiewerte:

Die Worte für Oberflächenlänge, Basalmembranlänge, Markierungsindex und Dicke wurden aus graphischen Darstellungen früher angefertigter experimenteller Arbeiten entnommen (28, 59).

III. ERGEBNISSE

1. Mikroskopische Ergebnisse

Erwartungsgemäß zeigte die vergleichende mikroskopische Betrachtung beider Hautareale (Ohr und Sohle) erhebliche Unterschiede im Aufbau der Epidermis. Dagegen bestanden nur geringe Änderungen der Epidermisstruktur von Ohr- ober- und Ohrunterseite der Meerschweinchenepidermis. Die Beobachtungen werden im Folgenden dargestellt.

a) Histologische Merkmale der Epidermis im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt.

Während die Fußsohle vollständig unbehaart ist, zeigten sich am Ohr nur wenige Haarfollikel im Anschnitt. Die interfollikuläre Epidermis des Ohres ist 5 bis 6 Zellagen dick und zeigt einen mäßiggradigen, gewellten Verlauf der dermo-epidermalen Verbundzone (Abb. 1).

Das Stratum granulosum besteht aus 2 bis 3 keratohyalin-haltigen Zellagen. Das Stratum corneum ist locker, korbgeflechtartig, oft jedoch durch histologische Aufbereitung verloren gegangen. Ein geringer Unterschied besteht in der Zahl der Zellagen zwischen dorsaler und ventraler Seite am Ohr: die ventrale Seite (Ohrunterseite) erscheint dünner und enthält durchwegs 1 bis 2 Zellagen weniger im Vergleich zur Dorsalseite.

Die Sohlenepidermis weist 10 bis 20 epidermale Zellagen,

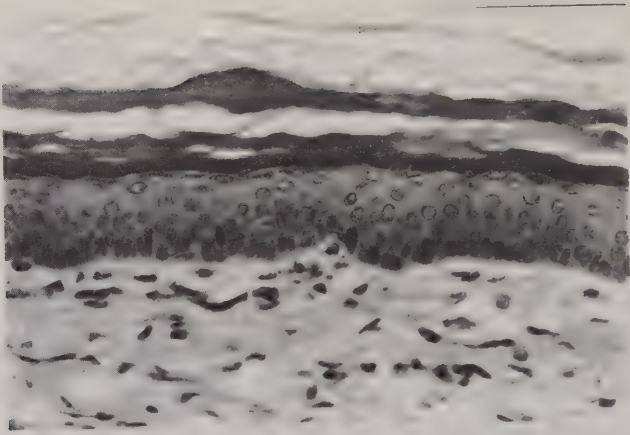


Abb. 1

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Die Hornschicht ist teilweise abgelöst. Nach Dehydrierung und Fixierung des Gewebes ist eine Struktur nicht zu erkennen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

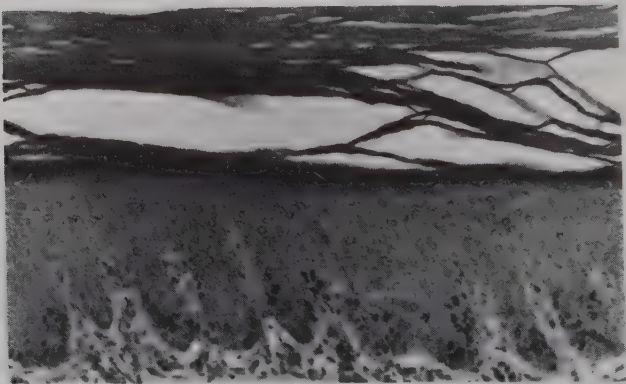


Abb. 2

Meerschweinchenepidermis von der Sohle des Hinterlaufes.

Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

mit ausgeprägter Verzahnung der Rete-Papillenabschnitte, auf. Die Basalmembran verläuft dadurch stark wellenförmig. Das Stratum granulosum ist bis zu 8 Zellagen dick und wird von einem dickschichtigen, kompakten Stratum corneum bedeckt (Abb. 2).

b) Struktur der Hornschicht nach FITC-Färbung:

Durch die Anwendung der FITC-Färbung ist es möglich, die eigentliche Struktur der Hornschicht näher zu analysieren (22, 31, 33). Mit diesem Verfahren werden ausschließlich die Wände der Hornzellen gefärbt, so daß unter Verwendung einer milden Säureschwellung der corneale Zellverband sich als Ganzes darstellen läßt.

In der Hornschicht des Meerschweinchenohres traten insgesamt drei unterschiedliche Strukturmuster auf:

1. Regelmäßig geschichtete, kantengleich übereinander liegende Zellen, die sich als symmetrisch angeordnete Säulen darstellten ("Columnärstruktur") (Abb. 3)). Auffällig war dabei, daß nebeneinanderliegende Zellsäulen in ihrer Höhe zueinander um eine halbe Zellhöhe versetzt sind. Dadurch entstand das Bild "reißverschußartig" ineinander übergreifender Hornzellen in benachbarten Zellsäulen (Abb. 3). Derartige Zellsäulen waren über weite Bezirke des Stratum corneum anzutreffen, so daß man hier von einem geordneten

Baumuster sprechen kann ("Ordnung"). Gelegentlich sind diese Säulen seitlich verschoben, ohne jedoch ihre symmetrische Architektur zu verlieren (Abb. 4).

2. Völlig regellos angeordnete Zellen mit großen Überlappungszonen, die keine geordnete Schichtung erkennen lassen. Hier war auf den ersten Blick kein einheitliches Strukturmuster festzustellen. Nebeneinander und übereinander liegende Zellen überlappten und berührten sich in unterschiedlicher Art und Weise. Es bot sich das Bild ungeordneter Zellhaufen ("Unordnung") dar. Die Form der einzelnen Zellen war auch hier flach, doch ähnelte sie mehr zusammengedrückten Ovalen, deren Randbezirke nicht einheitlich gestaltet waren. Im Schnitt zeigten diese Zellbezirke unterschiedlich große Zellen, so daß der Eindruck der Unordnung verstärkt wurde (Abb. 5).
3. Wechsel von Ordnung zu Unordnung mit Übergangsbereichen, teilweise säulenförmig geordneter Hornschichtareale (Abb. 6).

Während alle drei Strukturmuster in unterschiedlichem Ausmaß (Tab. 2) am Ohr zu finden waren, zeigte sich an der Sohle eine vollständig ungeordnete Hornschicht. Hier wurde niemals eine säulenförmig angeordnete Hornschichtstruktur beobachtet (Abb. 7).

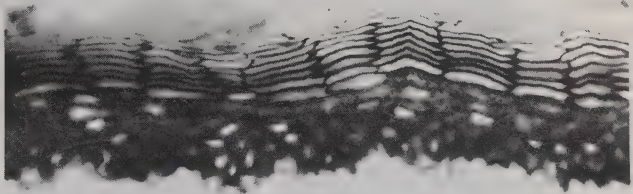


Abb. 3

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Das Str.corneum zeigt senkrecht zur Epidermisoberfläche stehende Zellsäulen (Columnärstruktur). "Ordnung".
FITC-Färbung.

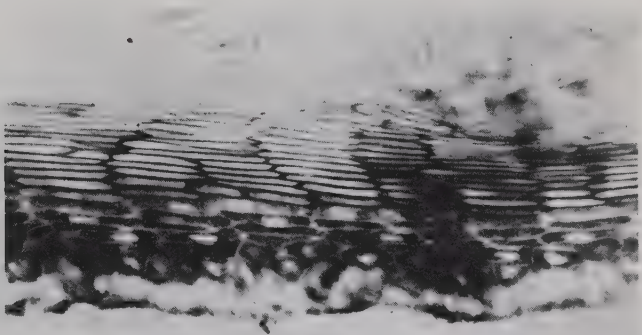


Abb. 4

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Das Str.corneum zeigt schräg zur Oberfläche der Epidermis stehende Zellsäulen (Columnärstruktur).
"Ordnung".
FITC-Färbung.

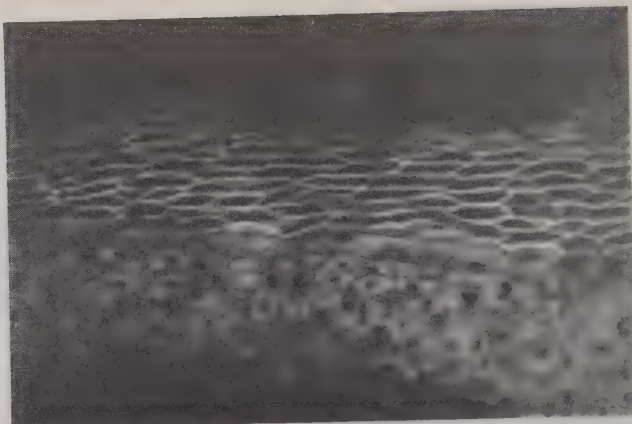


Abb. 5

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Die Hornzellen des Str. corneum sind völlig regellos angeordnet, sie überlappen und berühren sich in unterschiedlicher Art und Weise, "UNORDNUNG". FITC-Färbung.

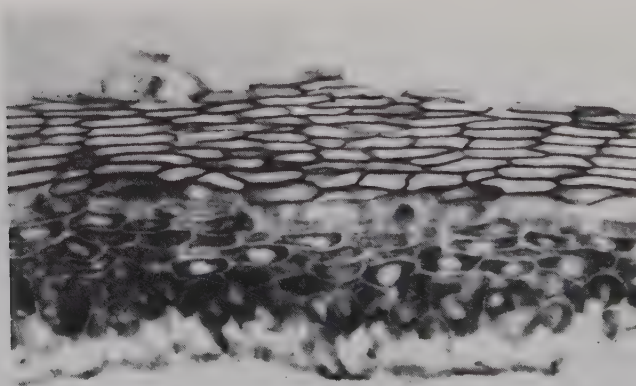


Abb. 6

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Das Str. corneum zeigt neben geordneten Zellbezirken solche mit "UNORDNUNG". FITC-Färbung.



Abb. 7

Str. corneum von der Sohlenepidermis des Meer-
schweinchenhinterlaufes. Die Hornzellen über-
lappen und berühren sich ungleichmässig. Im
Schnitt zeigen die Hornzellen unterschiedliche
Grösse. Eine symmetrische Zellschichtung (Columnär-
struktur) fehlt. "UNORDNUNG".
FITC-Färbung.

2. Quantitative Ergebnisse

Das Ergebnis der quantitativen Bestimmung der Epidermisgrößen nach den vorher in Kapitel II angegebenen Methoden ist in der Tabelle 1 dargestellt.

- a) Danach beträgt die durchschnittliche Dicke am Ohr $43,90 \pm 7,96 \mu$, während die Mittelwerte an der Sohle um das 3,8-fache höher lagen.
- b) Durch die Verwendung von ^3H -Thymidin wurden alle Epidermiszellen, die sich in der Phase der DNS-Verdoppelung befinden, autoradiographisch nachgewiesen und pro epidermaler Oberflächenlänge ermittelt (s. Material und Methoden). Wie auf der Tabelle 1 angegeben, befanden sich am Ohr durchschnittlich $21,40 \pm 6,83$ Zellen pro mm Oberflächenlänge markiert. An der Fußsohle betrug der Markierungsindex $81,34 \pm 18,45$ MKZ/mm OFL. Alle ^3H -markierten Zellen befanden sich in den Autoradiogrammen in der epidermalen Basalzellsicht.
- c) Die Länge der Basalmembran wurde im Verhältnis zur Hornschichtlänge bestimmt. Die Differenz zwischen der Länge der dermo-epidermalen Verbundzone, die sich senkrecht unterhalb einer vermessenen epidermalen Oberlänge befindet und dieser Oberlänge ist in Prozent angegeben. Sie entspricht dem Längenzuwachs der Basalmembran (Tab. 1). Wie auf der Tabelle angegeben, befanden sich am Ohr durchschnittliche $9,80 \pm 5,70 \%$, an der

Fußsohle $76,40 \pm 23,76$ % "Überlängen" (BML).

T a b e l l e 1

Mittelwerte der ermittelten epidermalen Gewebsgrößen

	Ohr	Sohle	Verhältnis O/S
Dicke(μ)	$43,90 \pm 7,96$	$152,70 \pm 18,60$	1/3,47
Basalmembranlänge (%)	$9,80 \pm 5,70$	$76,40 \pm 23,46$	1/7,79
Markierungsindex MKZ/mm OFL	$21,40 \pm 6,83$	$81,34 \pm 18,45$	1/3,80

3. Korrelation zwischen epidermaler Hornschichtstruktur, Dicke, Markierungsindex und Basalmembranlänge:

Die Verwendung HE-gefärbter sowie FITC-gefärbter Präparate ermöglichte es, sämtliche Epidermisgrößen am gleichen Excisionspräparat zu ermitteln und in Beziehung zur Hornschichtstruktur zu setzen. Die Ergebnisse sind in den folgenden drei Abbildungen wiedergegeben (Abb. 8, 9, 10).

Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen den drei Gewebsgrößen Epidermisdicke, Zellneubildung und Basalmembranlänge und der Struktur der Hornschicht. Mit der Zunahme der drei gemessenen Gewebsgrößen trat ein

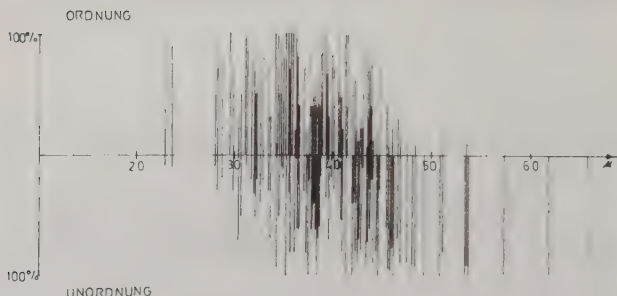


Abb. 8

Graphische Darstellung der Beziehung Struktur zu Epidermisdicke an der Dorsalseite des Meerschweinchenohres.

Ordinate: Struktur (ORDNUNG bzw. UNORDNUNG) in Prozent.

Abscisse: Dicke in μ .

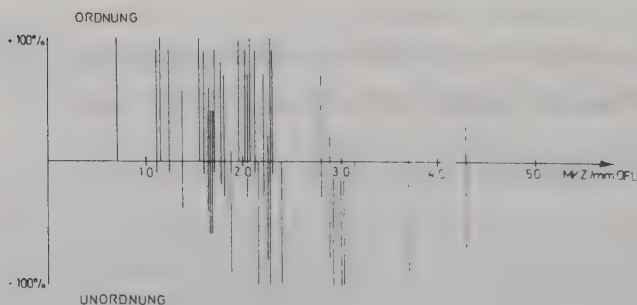


Abb. 9

Graphische Darstellung der Beziehung Struktur zu Markierungsindex an der Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Ordinate: Struktur (ORDNUNG bzw. UNORDNUNG) in Prozent.

Abscisse: Markierungsindex in markierte Zellen pro mm Oberflächenlänge.

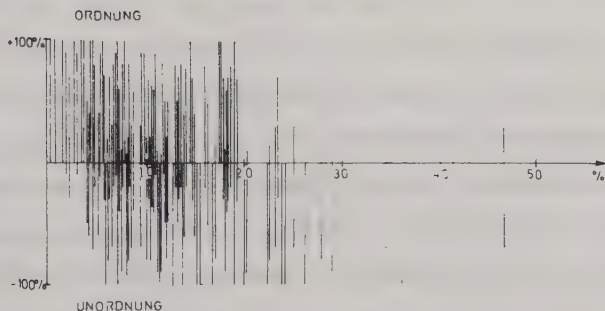


Abb. 10

Graphische Darstellung der Beziehung Struktur zu Basalmembranlänge an der Meerscheincheneperidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Ordinate: Struktur (ORDNUNG bzw. UNORDNUNG) in Prozent.

Abscisse: Basalmembranlänge in Prozent zur Oberflächenlänge.

Wechsel von "Ordnung" in "Unordnung" ein. Der kritische Punkt lag für die Epidermisdicke zwischen 35 bis 45 μ , für den Markierungsindex zwischen 5 bis 20 MKZ/mm OFL und für die Basalmembranlänge bei 15 bis 25 BML % (Tab. 2). Es war eine grundsätzliche Beobachtung, daß niedrige Werte von einer hochgradig symmetrischen Stratum-corneum-Struktur begleitet wurden, während der Anstieg der drei gemessenen Parameter mit einem Verlust einer geordnet strukturierten Hornschicht einherging. Ab einem bestimmten epidermalen Dickewert wurde eine geordnete Hornschichtstruktur nicht mehr gesehen, das Gleiche galt für den Markierungsindex und die Basalmembranlänge (Tab. 2, Abb. 8, 9, 10).

T a b e l l e 2

	Ordnung	Übergang	Unordnung
Dicke (μ)	< 35	35 - 45	> 45
Markierungsindex/mm OFL	< 5	5 - 20	> 20
BML	< 15	15 - 25	> 25

4. Bestimmung der Gewebsgrößen (Dicke, Markierungsindex, Basalmembranlänge) in Abhängigkeit von der Körperregion.

Im 2. Teil dieser Untersuchung wurde eine vergleichende Analyse der zwei eingangs beschriebenen Epidermistypen (Ohr, Sohle) durchgeführt. Unter Verwendung der früher angegebenen Techniken wurden die ermittelten Zahlenwerte zueinander in Beziehung gesetzt, um die Abhängigkeit der Gewebsgrößen voneinander zu ermitteln (Abb. 11, 12, 13).

a) Verhältnis Dicke zu Markierungsindex an Meerschweinchenohren und -sohlen:

Die Beziehung wurde für zwei topographisch verschiedene Epidermistypen des Meerschweinchens bestimmt - Sohle und Dorsalseite des Ohres. Für beide Epidermistypen ergab sich ein lineares Bezugsverhältnis (Abb.11). Die Linearität konnte mit den sehr hohen r-Werten (Tab.3) für beide Epidermisarten bestätigt werden. Aus ihr ist zu entnehmen, daß mit steigendem Markierungsindex die Epidermisdicke stetig, zumindest für die jeweiligen Hautareale, zunimmt. Weiter zeigte sich, daß für jeden Epidermistyp nur bis zu einer gewissen, jeweils unterschiedlichen Dicke mit einem über Null liegenden Markierungsindex zu rechnen ist. Aus den zwei unterschiedlichen Kurven (Abb. 11) wird die regionale Abhängigkeit der Epidermis im Bezugsverhältnis zwischen Dicke und Markierungsindex ersichtlich. Die das Bezugsver-

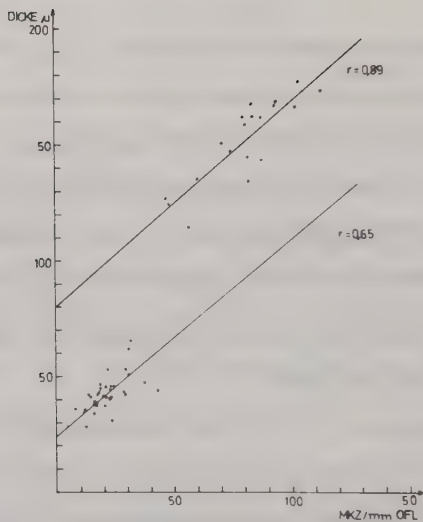


Abb. 11

Graphische Darstellung des Verhältnisses
von Epidermisdicke zu Markierungsindex.
Untere Linie: Meerschweinchenepidermis von
der Dorsalseite des Ohres.
Obere Linie: Meerschweinchenepidermis von
der Sohle des Hinterlaufes.
Ordinate: Epidermisdicke in μ .
Abscisse: Markierungsindex in markierte
Zellen pro mm Oberflächenlänge.
 r = Korrelationskoeffizient

hältnis Dicke-Markierungsindex festlegenden Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt (Tab.3).

T a b e l l e 3

Dicke zu Markierungsindex

X = MKZ/mm OFL, Y = Dicke (μ)

	Ohr (dorsal)	Sohle
X	21,40	81,34
Y	43,90	152,70
b	0,84	0,90
X'	20,00	20,00
Y''	16,80	18,00
r	0,65	0,89
Gerade	$y=0,84 \ x+25,00$	$y=00,90 \ x+80,00$

b) Verhältnis von Dicke zu Basalmembranlänge an Ohr und Sohle des Meerschweinchens.

Auch hier ergab sich eine lineare Beziehung zwischen Dicke und Basalmembranlänge, was in den für jede Kurve errechneten r-Werten zum Ausdruck kommt (Tab.4) (r-Werte mit über 0,60 sprechen in biologisch ermittelten Bezugsverhältnissen für Linearität der Beziehungen). Weiter ergab sich für jeden Epidermistyp eine Mindestdicke, wenn die Basalmembranlänge gegen Null geführt

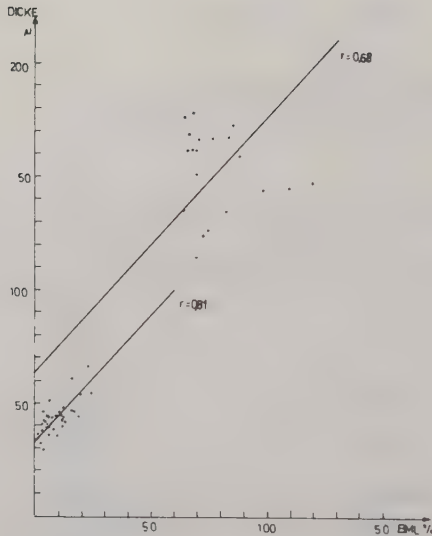


Abb. 12

Graphische Darstellung des Verhältnisses
von Epidermisdicke zu Basalmembranlänge.

Untere Linie: Meerschweinchenepidermis von
der Dorsalseite des Ohres.

Obere Linie: Meerschweinchenepidermis von
der Sohle des Hinterlaufes.

Ordinate: Epidermisdicke in μ .

Abscisse: Basalmembranlänge in Prozent
zur Oberflächenlänge.

r = Korrelationskoeffizient

wird. Diese Mindestdicke wurde für Ohrenwerte bei etwa 30 μ und für Sohlenwerte bei etwa 65 μ gemessen (Abb.12). Wie aus hier nicht dargestellten graphischen Darstellungen eindeutig hervorgeht, ist diese Mindestdicke der Epidermis für jede Körperregion verschieden. Mit zunehmender Basalmembranlänge nehmen somit die Dickenwerte stetig zu (Abb.12). Die das Bezugsverhältnis Dicke zu Markierungsindex festlegenden Daten sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

T a b e l l e 4

Dicke zu Basalmembranlänge

X = BML %, Y = Dicke (μ)

	Ohr (dorsal)	Sohle
X	9,80	76,40
Y	43,90	152,70
b	1,13	1,20
X'	20,00	20,00
Y'	22,60	22,50
r	0,81	0,68
Gerade	$Y=1,13 \cdot x+43,00$	$Y=1,20 \cdot x+65,00$

c) Verhältnis von Basalmembranlänge zu Markierungsindex an Ohr und Sohle des Meerschweinchens

Die Bestimmung wurde an Sohle und Dorsalseite des Ohres durchgeführt. Ein lineares Verhältnis zwischen Basalmembranlänge und Markierungsindex kann auch hier aufgrund der r-Werte 0,51 bzw. 0,64 angenommen werden. Wiederum zeigte sich eine lokale Abhängigkeit im Verhältnis beider Größen zueinander. In Bezugnahme auf die r-Werte kann auch hier gesagt werden, mit zunehmendem Markierungsindex nimmt auch die Basalmembranüberlänge stetig zu. Die das Bezugsverhältnis Basalmembranlänge - Markierungsindex festlegenden Daten sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

T a b e l l e 5

Basalmembranlänge - Markierungsindex

X = MKZ/mmOFL, Y = BML %

	Ohr (dorsal)	Sohle
X	21,40	81,34
Y	9,80	76,40
b	0,59	0,65
X'	20,00	20,00
Y'	11,80	13,00
r	0,64	0,51
Gerade	$y=0,59 \ x-0,50$	$y=0,65 \ x+24,00$

Interessant ist in der Abbildung 13, daß bei einer Rückführung der Geraden auf die Nulllinie am Ohr etwa ein Markierungsindex von 5 Zellen vorliegt, während an der Sohle bereits bei einer Basalmembranverlängerung um ein Viertel keine markierten Zellen mehr auftreten. Zur Kritik der in diesem Abschnitt dargestellten Bezugsgrößen ist zu sagen, daß die von Präparat zu Präparat stärker wechselnde Länge der Basalmembran zusammen mit der Meßtechnik einen größeren Streuwert bedingt, der in den niedrigen r -Werten zum Ausdruck kommt (Tab.5).

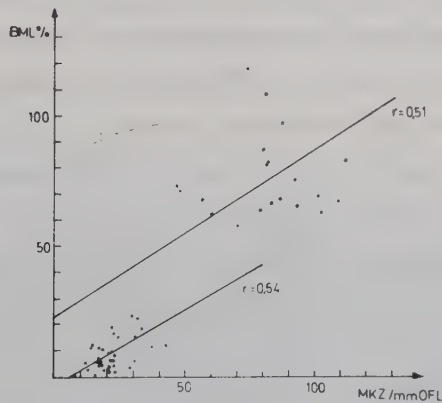


Abb. 13

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Basalmembranlänge zu Markierungsindex.
Untere Linie: Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Obere Linie: Meerschweinchenepidermis von der Sohle des Hinterlaufes.
Ordinate: Basalmembranlänge in Prozent zu der Oberflächenlänge.
Abscisse: Markierungsindex in markierte Zellen pro mm Oberflächenlänge.
 r = Korrelationskoeffizient

5. Veränderung der Gewebsgrößen (Dicke, Markierungsindex, Basalmembranlänge) unter verdünnter und konzentrierter Hexadecaneinwirkung.

Die lokale Applikation von Hexadecan (HDC) führt zu einer rasch einsetzenden Steigerung der Epidermopoese (28, 40, 43, 51, 55, 57, 72, 74, 78). Innerhalb weniger Tage nimmt dabei die Epidermisdicke um das Drei- bis Fünffache zu (28⁸, 55, 58). Bei der Entwicklung dieser Hyperplasie vollzieht sich eine charakteristische Gestaltwandlung der Epidermis: Die anfangs nur angedeutet sichtbaren Retezapfen der Epidermis verlängern sich erheblich, gleichzeitig nimmt auch der Papillarkörper erheblich an Größe zu. Es entsteht nach wenigen Tagen der örtlichen HDC-Behandlung das Bild einer hochgradigen Verzahnung der dermo-epidermalen Verbundzone (Abb. 14, 15). Epidermisdicke, Basalmembranlänge und Markierungsindex verändern also unter örtlicher HDC-Behandlung eindeutig ihre Größen. Im Folgenden soll nun untersucht werden, wie das Verhältnis der Epidermisparameter zueinander sich unter HDC-Behandlung ändert. Zur Stimulierung der Epidermis wurden zwei verschiedene Konzentrationen von HDC verwendet: konzentriertes HDC und HDC-Äther-Gemisch (s. Material und Methoden).

Die genaue meßanalytische (quantitative) Verfolgung dieser Hyperplasieentwicklung ist auf den Abbildungen 16, 17, 18 für beide HDC-Konzentrationen wiedergegeben.

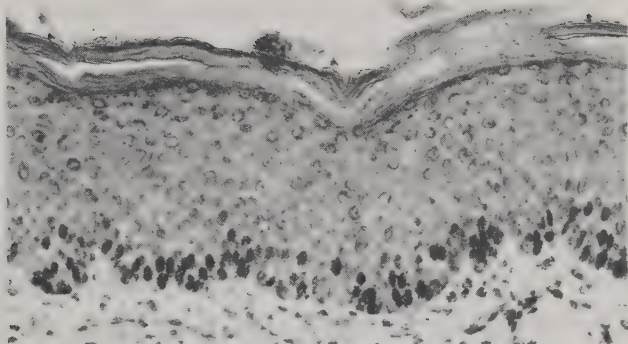


Abb. 14

Meerschweinchenepidermis von der Dorsal-
seite des Ohres nach zweitägiger, täglich
erfolgender Behandlung mit konzentriertem
Hexadecan. Die ^3H -TDR-Markierung erfolgte
40 Min. vor der Gewebsentnahme.

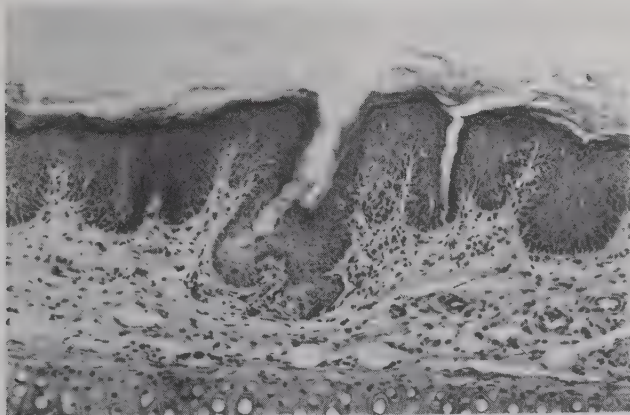


Abb. 15

Meerschweinchenepidermis von der Dorsal-
seite des Ohres. Fünftägige, täglich er-
folgte Behandlung mit konzentriertem
Hexadecan.

a) Korrelation zwischen Dicke und Basalmembranlänge

Aus der Abbildung 16 wird deutlich, daß bereits nach zweimaliger Applikation von Hexadecan die Epidermisdicke um fast das Doppelte zugenommen hat. Die weiterhin anhaltende hochgradige Steigerung der Epidermopoese führt dann zu einem fast linearen Anstieg der Epidermisdicke bei Vorbehandlung mit konzentriertem HDC, während sich die Hyperplasieentwicklung nach verdünntem HDC langsamer gestaltet.

Interessant ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der Basalmembranlänge (BML). Die hier gefundenen Meßwerte bleiben im Vergleich um epidermalen Dickenzuwachs zurück und treten in den ersten Behandlungstagen sogar unter die an Normaltieren gewonnen Durchschnittswerte. Dieser Befund ist auffällig und verdient eine besondere Interpretation (s. Kap.IV, 3). Interessant ist auch hier das Verhalten der Epidermis nach Anwendung der unterschiedlichen HDC-Konzentrationen. Während bei Verwendung von konzentriertem HDC sich nach wenigen Behandlungstagen ein fast parallel zur Normalkurve verlaufender Anstieg beider Gewebsgrößen (BML und Epidermisdicke) zeigt, bleibt der Basalmembranlängenzuwachs nach lokaler Applikation von ätherverdünntem HDC deutlich hinter den übrigen Werten zurück (s. Kurve A auf Abb. 16). Insgesamt gesehen läßt sich sagen, daß

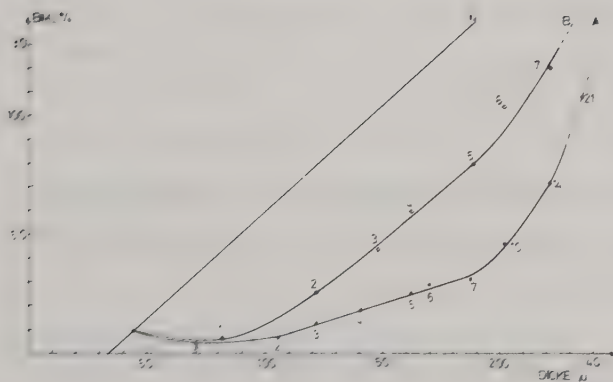


Abb. 16

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Basalmembranlänge zu Epidermisdicke unter HDC-Behandlung an der Dorsalseite des MS-Ohres.

N = Normalbeziehung unbehandelter Epidermis.

A = Verhältnis unter verdünnter HDC-Behandlung.

B = Verhältnis unter konzentrierter HDC-Behandlung.

Die Zahlen in den Kurven entsprechen den Behandlungstagen.

Ordinate: Basalmembranlänge in Prozent.

Abscisse: Epidermisdicke in μ .

eine Verdoppelung der Basalmembranlänge eingetreten ist, wenn das Epidermisvolumen um etwa das Fünffache angeschwollen ist (konzentriertes HDC). Demgegenüber ist die BML bei Verwendung von verdünntem HDC jedoch nur um etwa die Hälfte verlängert. Diese Unterschiede sind signifikant und das Resultat einer langsameren Gewebsumgestaltung durch die geringere Proliferationssteigerung nach verdünntem HDC.

b) Korrelation zwischen Markierungsindex und Basalmembranlänge

Noch auffälliger wird die Dissoziation zwischen dem Anstieg der Zahl der markierten Zellen und dem Basalmembranlängenzuwachs in der Abb. 17. Die hier dargestellte Korrelation zwischen Markierungsindex und BML zeigt, daß nach Anwendung von Hexadecan sich die Basalmembranlänge nur zögernd verändert und insgesamt unabhängig von beiden Konzentrationen einen etwa gleichlaufenden Kurvenanstieg zeigt. Nach anfänglichem Absinken der BML unter die Normwerte steigt die BML erst an, nachdem sich die Zahl der markierten (DNS-synthetisierenden) Zellen um etwa das Sechsfache erhöht hat. Dieses ist je nach HDC-Konzentration der erste bzw. der dritte oder vierte Tag. Im Rahmen der weiteren Behandlungstage kommt es dann zu einem rasch einsetzenden Anstieg der Basalmembran-

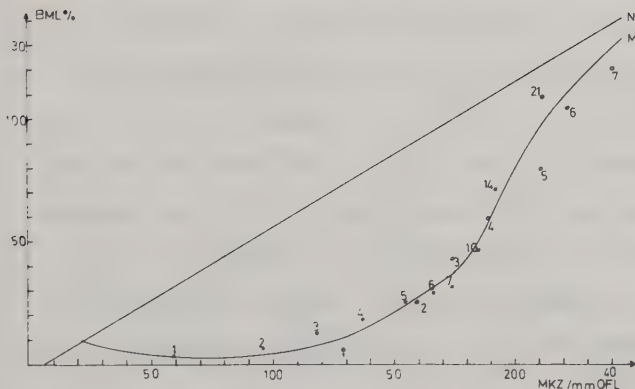


Abb. 17

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Basalmembranlänge zu Markierungsindex von der Dorsalseite des MS-Ohres unter HDC-Behandlung.

N = Normalbeziehung unbehandelter Epidermis.

M = Verhältnis unter verdünnter und konzentrierter HDC-Behandlung. (o) konzentriert, (.) verdünnt.

Die Zahlen in den Kurven entsprechen den Behandlungstagen.

Ordinate: Basalmembranlänge in Prozent.

Abscisse: Markierungsindex in markierte Zellen pro mm Oberflächenlänge.

länge und gleichzeitiger Zunahme der Zahl der markierten Zellen, so daß wir nach sieben bzw. 21 Tagen in die Nähe der Normkurve gelangen. Die hier quantitativ bestimmte Dynamik der Gewebsumformung von einer geringgradig wellig verlaufenden Epidermis in Richtung hochgradige Verzahnung des Papillarkörpers mit den epidermalen Reteleisten pendelt sich nur langsam ein. Sie bleibt offensichtlich weit hinter der rasch einsetzenden Hyperplasieentwicklung zurück (Abb. 16, 17).

Die auf der Abbildung 17 dargestellte Korrelation zwischen markierten Zellen und Basalmembranlänge ergibt weiterhin den Befund, daß die Zahl der Zellen pro BML-Einheit auch bei den unterschiedlichen HDC-Konzentrationen etwa gleich ist, d.h., pro BML-Einheit liegen etwa gleiche Markierungsindices vor, unabhängig von der Stärke des Stimulus.

c) Korrelation zwischen Markierungsindex und Epidermisdicke

Während in den beiden vorangehenden Kurven eine deutliche Dissoziation zwischen den beiden dynamisch sich verändernden Gewebsgrößen eintritt, ist bei dem hier angestellten Vergleich nur eine geringe Änderung der gemessenen Werte gegenüber den früher bestimmten Normalgrößen anzutreffen (Abb. 18). Unter Verwendung von

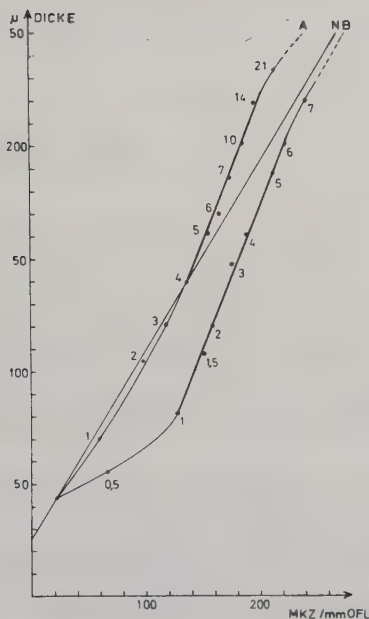


Abb. 18

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Epidermisdicke zu Markierungsindex von der Dorsalseite des Ohres unter HDC-Behandlung.

N = Normalbeziehung unbehandelter Epidermis.

A = Verhältnis unter verdünnter HDC-Behandlung.

B = Verhältnis unter konzentrierter HDC-Behandlung.

Die Zahlen in den Kurven (A, B) entsprechen den Behandlungstagen.

Ordinate: Epidermisdicke in μ .

Abscisse: Markierungsindex in markierte Zellen pro mm Oberflächenlänge.

verdünntem HDC verläuft die dargestellte Kurve (A) fast parallel zur Normkurve. Für beide Meßgrößen (Epidermisdicke und markierte Zellen) gilt etwa der Faktor 2, d.h., eine Verdickung der Epidermis um das Doppelte wird gleichfalls mit einer Verdoppelung der Zahl markierter Zellen befolgt. Nur bei Verwendung von konzentrierter HDC-Lösung hängt der Anstieg der Epidermisdicke geringgradig nach (Abb. 18, Kurve B) um sich nach drei bis vier Tagen etwa dem Normkurvenverlauf anzugleichen.

Als wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung steht die enge Verbindung zwischen Epidermisdickenanstieg und Zunahme der markierten Zellen, die in anderen Worten besagt, daß eine Vergrößerung der proliferierenden Zellfraktion unmittelbar von einer gleichlaufender Vergrößerung der Gesamtzellpopulation begleitet wird. Beide Korrelationskomponenten stehen, auch nach chemischer Stimulation unterschiedlicher Stärke in einem annähernd konstanten Verhältnis zueinander.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Die Hornschichtstruktur

Während sich in den bislang durchgeführten, routinemäßigen Färbemethoden der Haut die Hornschicht als ein korbgeflechtartiges, oftmals zerrissenes Gewebe darstellt, konnte mit Hilfe neuerer Färbemethoden (22, 31) die gesamte Hornschichtstruktur näher analysiert werden. Die Hornschicht des Menschen wie auch verschiedener Labortiere (33) besteht aus außerordentlich dünnen Zellschichten, die besonders durch Fixation und Dehydratation von Gewebeproben durchwegs zerstört werden. Die Vernachlässigung dieses Gewebsteiles der Epidermis über Jahrzehnte hindurch war eine zwangsläufige Folge. Erst mit der Entwicklung der Gefrierschnittdarstellung nach Alkalischwellung (22) oder mittels der Säureschwellung (31) und dem fluoreszenzoptischen Darstellungsverfahren gelang es, näheren Einblick in den Aufbau dieses wichtigen strukturellen Epidermisteiles zu gewinnen. Überraschenderweise zeigte sich dabei, daß beim Menschen (33) wie bei den verschiedenen Säugetieren (28, 34, 35, 37, 56, 58) das Stratum corneum eine ausgeprägt symmetrisch aufgebaute Architektonik besitzt. Es konnte gezeigt werden (33), daß an der Rumpfhaut verschiedener Labortiere sich die abgeflachten, durchweg etwa 30 bis 40 μ im Durchmesser messenden Hornzellen gegenseitig nur zu einem geringen Grade überlappen und daß eine Zelle sei-

tengleich von der darüberliegende Zelle bedeckt wird. Dadurch kommt es zu einer symmetrischen, columnären Strukturanordnung ("Epidermale Columnärstruktur") (33).

Die sich daraus ergebende Fragestellung lautet naturgemäß, wie kommt es zu dieser Hornschichtstruktur und warum besteht sie. Bei einer gewissenhaften Analyse verschiedener Körperareale konnte beobachtet werden, daß relativ dickschichtige Epidermistypen, z.B., die Sohlenepidermis des Menschen, des Meerschweinchens und der Maus keine strukturelle Symmetrie im Bereich des Stratum corneum aufweisen. Diese Beobachtung berechtigte zu der Vermutung, daß die Epidermisdicke mit der Ausbildung einer epidermalen Columnärstruktur in direktem Zusammenhang steht. Da epidermale Dicke möglicherweise in Beziehung zur Epidermopoesis steht, wurden die hier angeführten Untersuchungen unternommen.

Sie zeigen, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Epidermisdicke und der Ausbildung von Stratum-corneum-Zellsäulen besteht. Besonders vorteilhaft war bei dieser Analyse die Tatsache, daß am Meerschweinchenohr ein außerordentlich wechselvolles Strukturverhalten im Bereich der Hornschicht sich darstellt. (Abb. 3, 4, 5, 6). Während bei einem Großteil der Tiere durchweg columnärer Aufbau des Stratum corneum gefunden wurde, zeigte sich bei einem anderen

Teil der Tiere (die nicht behandelt wurden und den identischen Labor- und Ernährungsbedingungen ausgesetzt waren), daß eine geordnete Stratum corneum-Struktur nicht vorlag.

Es erschien vorteilhaft, die hier aufgezeichneten Untersuchungen an diesem sich wechsellvoll ausprägenden Epidermistyp durchzuführen, da vergleichende Analysen (z.B. Vergleich zwischen verschiedenen Körperarealen) nicht notwendigerweise zu ein und derselben Schlußfolgerung berechtigen. Besonders die Vermutung, daß dermale Einflüsse vielleicht bei dieser Strukturanordnung eine Rolle spielen (57), zwang zur Untersuchung an ein und demselben Hautareal.

Es konnte nun gezeigt werden, daß grundsätzlich drei verschiedene Strukturmuster an der Epidermis des Meerschweinchenohres vorliegen können:

1. Symmetrische Hornzellsäulen ("Columnärstruktur" (Abb. 3)), die sich aus den oberen Zellen des Stratum spinosum fortlaufend über die gesamte Dicke des Stratum corneum hinziehen (Abb. 3, 4) ("Ordnung")).
2. Völlig regellose Zellanordnung durch die gesamte dargestellte Hornschicht mit großen Überlappungsflächen bei einzelnen Zellen ("Unordnung") (Abb. 5, 7)).
3. Übergangsformen, bei denen Hornschichtbereiche columnär ausgerichtet sind und gleichzeitig benach-

bart oder darüberliegend von regellos angeordneten Hornzellen begleitet werden (Abb. 6, 19, 20).

Diese drei strukturellen Hornschichtformen wurden in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet und wie auf den Abbildungen 8, 9 und 10 dargestellt, in Beziehung zur epidermalen Dicke, Basalmembranlänge und der Proliferationsaktivität gestellt.

Mit den Ergebnissen der hier dargestellten Messungen erscheint es uns deshalb möglich, zu einer brauchbaren Interpretation der Hornschichtarchitektur zu gelangen und die Schrittfolge der Entwicklung von epidermalen Zellsäulen genauer zu beschreiben. Die direkte Korrelation von Epidermisdicke und Markierungsindex wurde bisher nirgends beschrieben, obwohl aus dem klinischen Bereich bekannt ist, daß eine dicke Epidermis bei verschiedenen Erkrankungen der Haut (z.B. chronisches Ekzem, Psoriasis, Neurodermitis oder Lichen ruber) durchweg von einer erhöhten Zellteilungsrate begleitet wird (2, 13, 12, 28, 80, 82, 83). Wir konnten am Meerschweinchenohr eine derartige Korrelation mit einem hohen Maß an statistischer Sicherung feststellen und quantitativ belegen. Damit ist gezeigt, daß eine dicke Epidermis ein von dieser Epidermisdicke abhängiges Maß an Zellneubildung aufweist. Beide Gewebsgrößen, nämlich die Dicke (Volumen) und die Proliferationsrate, stehen weiterhin in direkter Beziehung zur Struktur der Hornschicht.

Der sich in diesen Beobachtungen abzeichnende Entwicklungsmodus epidermaler Zellsäulen sieht nach unserer Ansicht wie folgt aus: In einer dünn-schichtigen Epidermis werden pro Zeiteinheit relativ wenige Zellen neu gebildet. Sie liegen über längere Zeiträume (z.T. Wochen) in der Epidermis und weisen eine nur langsame Wanderung an die Körperperipherie auf. Da postmitotische Tochterzellen in einer dünn-schichtigen Epidermis zwangsläufig von bereits vorher entstandenen Epidermiszellen umgeben sind, ergibt sich hier ein zwar morphologisch nicht erkennbarer, sicherlich aber bestehender funktioneller Altersunterschied benachbarter Zellen. Die Aufwärtswanderung in Richtung Körperperipherie wird in der Epidermis von einer Abflachung der Zellen begleitet. Diese Abflachung tritt bei einer dünn-schichtigen Epidermis (z.B. Mäuse-ohr) bereits suprabasal ein, die Zellen weisen dann keine vertikale sondern eine horizontale Achse auf (30, 33, 35).

In einer streng columnär geschichteten Epidermis konnte nun gesehen werden, daß (33) die Hornschichtzellen durch geringgradige, randständige Überlappungszonen sich stufenförmig von der lebenden Epidermis abheben. Diese Stufung setzt sich basalmembranwärts über drei bis vier Zellagen fort. (Abb. 3, 4).

Zwei Faktoren scheinen demnach eine entscheidende Rolle für die Bildung von epidermalen Zellsäulen zu spielen:

Die Stufung innerhalb der lebenden Epidermis und der Altersunterschied benachbarter Zellen. Befindet sich nämlich eine in Richtung Körperperipherie von der Basalmembran aufrückende Zelle an der Nahtstelle zweier benachbarter epidermaler Zellsäulen, entscheidet über die weitere Wanderungsrichtung das Vorhandensein einer entsprechenden "Lücke". Die Stufung und das unterschiedliche Zellalter bedingen, daß eine Zelle sich in die Richtung eines freiwerdenden Raumes, der durch die periphere Wanderungsrichtung höher liegender Epidermiszellen entsteht, begibt. Abflachung, Ausbildung von permanenten interzellulären Kontaktapparaten (Desmosomen) und weitere Ausdifferenzierung sind eine zwangsläufige, in diesem Zusammenhang jedoch wohl nicht entscheidende Folge.

Diese zunächst hypothetische Erklärung für die Bildung epidermaler Zellsäulen fußt auf den hier angeführten Messungen, sowie auf bereits in der Literatur vorliegenden Beobachtungen (30, 34, 35), daß im Rahmen der Wundheilung die überschießende Zellneubildung im Zusammenhang mit der dort stattfindenden Zellwanderung die Ausbildung von Zellsäulen nicht zuläßt. Erklärlich wird damit auch die niemals anzutreffende Columnärstruktur im Bereich der Sohle, da hier die Epidermisdicke, besonders aber die epidermale Zellneubildungsrate (Tab. 1, 2), zu hoch sind um pro epidermale Volumen-

einheit einen ausreichenden Altersunterschied im Bereich benachbarter Zellen zu gestatten. Zu viele Zellen werden in diesen Gewebsbereichen pro Zeiteinheit und in enger Nachbarschaft in Richtung Körperperipherie wandern, um die oben geforderte Lückenbildung und Hornschichtstufung auszubilden. Aus diesem Grund ist die strukturelle Organisation in Form von cornealen Zellsäulen hier nicht anzutreffen.

Es erscheint uns im Augenblick nicht möglich, andere Faktoren - wie etwa Nicht-Keratinocyten (Langerhans Zellen oder Melanocyten) - strukturelle Organisationsprinzipien im Bereich der Dermis ect., als tragende Faktoren in der strukturellen Organisation der Epidermis anzuführen. Es ist klar, daß der aufgezeigte Mechanismus der Säulenbildung zunächst hypothetisch ist, sich aber auf die hier angeführten Zusammenhangsfaktoren stützt und somit eine plausible Erklärung darstellt. Mögliche biochemische - durch Mittlersubstanzen veranlaßte - Säulenbildungen (10, 14, 16, 17, 20, 21, 48, 49) scheinen für dieses Prinzip irrelevant zu sein. Obwohl es eine sehr von mechanischen Prinzipien ausgehende Interpretation der kontinuierlichen Zellsäulenbildung darstellt, erscheint uns eine andere Erklärung z.Z. nicht vertretbar.

Die wiederholt beobachteten Strukturveränderungen in ein und dergleichen Hornschicht, z.B., der Übergang von geordneten in ungeordnete Strukturprinzipien dürfte eine zwangsläufige Folge einer sich kurzfristig erhöhenden Epidermopoese sein (Abb. 19, 20).

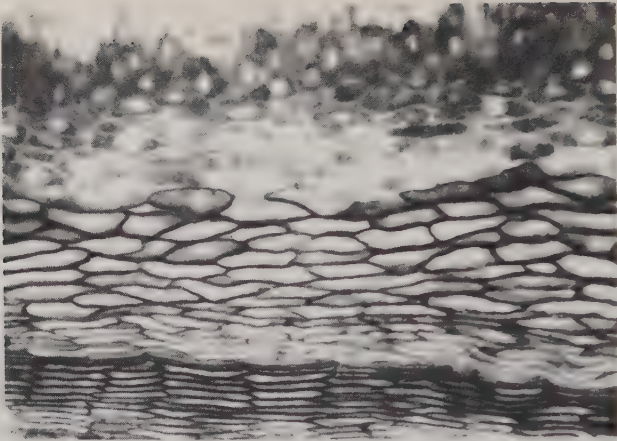


Abb. 19

Meerschweinchenepidermis der Dorsalseite des Ohres. Das Stratum corneum zeigt in älteren Schichten Zellsäulen (ORDNUNG), in den neueren Schichten regellos angeordnete Hornzellen (UNORDNUNG). FITC-Färbung.

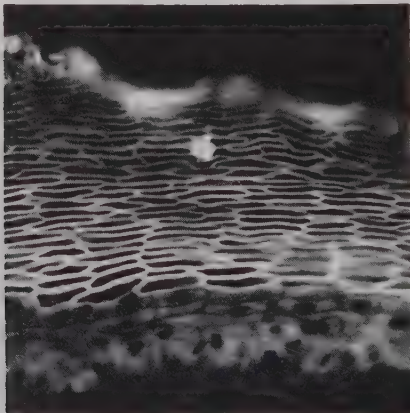


Abb. 20

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres. Das Stratum corneum zeigt in älteren Schichten regellos angeordnete Hornzellen (UNORDNUNG), in den neueren Schichten, von der lebenden Epidermis her, sich entwickelnde Zellsäulen (ORDNUNG). FITC-Färbung.

2. Quantitative Analyse der epidermalen Gesamtstruktur in Abhängigkeit von der Körperregion

Während die unter Abschnitt IV 1 aufgeführten Beobachtungen des Epidermisaufbaus am Meerschweinchenohr relativ geringe, jedoch signifikante Unterschiede aufwiesen, zeigte ein Vergleich mit der Epidermis der Meerschweinchensohle eine um so markantere Differenz in der epidermalen Gesamtstruktur. Eine genauere Untersuchung dieser regionalen Unterschiede erschien uns um so bedeutsamer, da nach den Untersuchungen von Billingham und Silvers die Epidermiszellen beider Hautareale funktionell gleich sind (5, 6). Diese Autoren haben in sorgfältigen Transplantationsuntersuchungen gezeigt, daß Epidermiszellen von der Fußsohle nach Trypsination und nach Befreiung jeglicher dermalen Komponenten am Ohr ein entsprechendes "ohrspezifisches" Epidermisgefüge aufbauen. Die Rolle der Dermis als Induktor, die der darüberliegenden Epidermis ihre regionale Spezifität aufprägt, wurde deutlich.

Die durchschnittliche Epidermisdicke betrug nach unseren Messungen am Meerschweinchenohr etwa $43,90 \pm 7,96 \mu$. Dieser Wert liegt geringgradig unter den an der menschlichen Rumpfhaut gemessenen Werten (28, 54). Auch die Länge der Basalmembran pro epidermale Oberlängeneinheit beträgt an der Meerschweinchenohrepiidermis etwa 10 % und

ist damit der menschlichen epidermalen Basalmembranlänge durchaus vergleichbar. Ein Unterschied besteht jedoch in Bezug auf den Markierungsindex, der am Meerschweinchenohr etwa 20 Zellen pro mm OFL beträgt (Tab.1), am Menschen aber nach vorläufigen Mitteilungen (37) deutlich niedriger liegt. Dieser Unterschied kann durch eine unterschiedliche Länge der DNS-Synthese-Phase bedingt sein, in der das angebotene ^3H -Thymidin in den Zellkern eingebaut wird.

Im Vergleich zu diesen am Ohr erhobenen Werten betrug die Epidermisdicke an der Meerschweinchensohle etwa das Vierfache dieses Wertes (Tab.1, Abb.21). Auch hier ist der Markierungsindex wie die Länge der Basalmembran deutlich erhöht und ergibt annähernd die an menschlichen Sohlen erhobenen Befunde ((Tab.1 (37)). Interessant ist die graphische Darstellung (Abb. 11, 12, 13). Sie zeigt ein paralleles Ansteigen beider Korrelationsparameter (Dicke zu Zahl der markierten Zellen) an Ohr und Sohle. Mit anderen Worten: ein Ansteigen der epidermalen Dicke an Ohr und Sohle wird von einer parallel verlaufenden Zunahme der Zahl der ^3H -TdR-markierten Zellen begleitet. Der quantitative Unterschied zwischen beiden Epithelien liegt in einem wesentlich erhöhten epidermalen Gesamtvolumen der Sohle mit korrelierender Vermehrung der Zahl der markierten Zellen, wie auch der BML (Abb. 21, 22). Die Steigerung sämtlicher Gewebsgrößen entspricht jedoch dem am Ohr bestimmten Kurvenverlauf. Diese Beobachtung

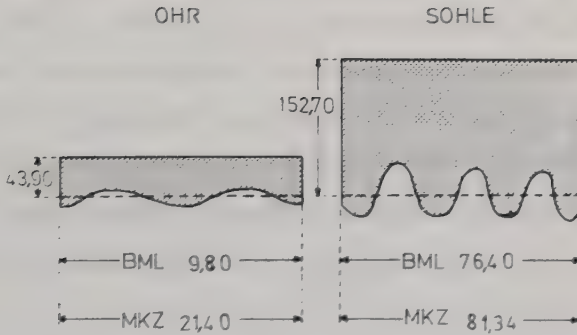


Abb. 21

Schematische Darstellung der Epidermis von Ohr und Sohle des Meerschweinchens.

BML = Basalmembranlänge in % Zunahme gegenüber der Oberflächenlänge.

MKZ = ^3H -TdR-markierte Zellen pro mm epidermaler Oberflächenlänge.

Dicke in μ .

Die schematisch dargestellten Größenverhältnisse entsprechen den gemessenen Werten (insbesondere Dicke und BML).

wird durch die fast vollständige Prallelität beider Kurven (Ohr und Sohle) dokumentiert. (s. Abb. 11, 12, 13).

Naturgemäß stellt sich die Frage nach der Ursache für diese besondere regionale Spezifität der Epidermis. Aus diesen wie auch aus den Untersuchungen anderer Autoren (5, 6, 73) ergibt sich zwangsläufig die Folgerung, daß die strukturelle Anordnung, wie auch das Volumen der Epidermis und die davon abhängige Rate der Zellneubildung von der Cutis geprägt wird. Nähere Angaben über den Mechanismus dieser cutan-epidermalen "Interaktion" können jedoch noch nicht gegeben werden.

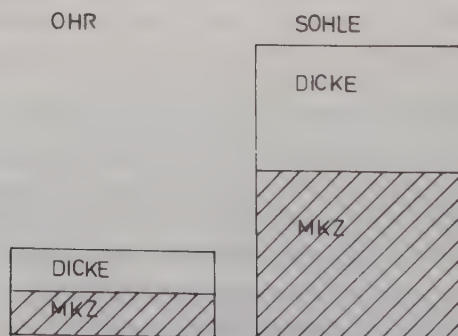


Abb. 22

Schematische Darstellung der Größenverhältnisse von Epidermisdicke und Markierungsindex an Ohr und Sohle des Meerschweinchens.

Gestrichelte Flächen: Markierte Zellen pro mm Oberflächenlänge.

Ungestrichelte Flächen: Dicke in μ

3. Dynamik des epidermalen Strukturumbaus nach chemischer Stimulation

Im dritten Abschnitt dieser Arbeit wurde versucht, nach Kenntnis der regional spezifischen epidermalen Baupattern und der funktionellen Größen die Veränderungen der Epidermis nach gezielter Stimulation mit Hexadecan zu untersuchen. Besondere Beachtung fand hier wiederum das Ausmaß der epidermalen Zellneubildung im Verhältnis zur Epidermisdicke und der Länge der Basalmembran.

Die dargestellten Untersuchungen (Tab. 6, Abb. 16, 17, 18) zeigen, daß nach Applikation von Substanzen wie Hexadecan zunächst eine erhebliche Stimulation der Epidermopoese eintritt, erkenntlich an der Zunahme der Zahl der ^3H -TdR-markierten Zellen. Das wird besonders deutlich in der Korrelation: Basalmembranlänge zu markierten Zellen pro mm OFL (Abb. 17), die eine starke Ausbuchtung der Kurve nach rechts aufweist.

Morphologisch entspricht dieser Befund zunächst einer mäßiggradigen Dickenzunahme der Epidermis, die jedoch nicht unmittelbar von einer Papillomatoseentwicklung begleitet wird. Offensichtlich benötigt die Haut ein erheblich längeres Maß an Zeit (mindestens mehrere Tage), um zu einem strukturellen Umbau mit Verlängerung der Basalmembran zu gelangen. Auffällig ist, daß hier keine Abhängigkeit der Epidermisreaktion von der Konzentration gefunden wird, wohl aber von dem zeitlichen Verlauf.

T a b e l l e 6

X-Fache Veränderung der Epidermisparameter (Dicke, Markierungsindex, Basalmembranlänge) an der Dorsalseite des Meerschweinchenohres, während der Hyperplasieentwicklung mit HDC-Äther-Gemisch und konzentriertem HDC.

Mittelwerte: Dicke 44 μ ,
BML 9,8 %
MKZ 21/mm OFL

Tage	HDC-verdünnt			HDC-konzentriert		
	Dicke	BML	MKZ	Dicke	BML	MKZ
1	1,59	0,40	2,85	1,84	0,61	6,14
2	2,38	0,61	4,57	2,77	2,55	7,57
3	2,77	1,32	5,61	3,36	4,59	8,28
4	3,18	1,83	6,52	3,68	6,12	8,95
5	3,68	2,55	7,40	4,27	8,16	10,04
6	3,86	2,95	7,90	4,59	10,71	10,58
7	4,25	3,26	8,28	5,02	12,34	10,95
10	4,59	4,79	8,80			
14	5,04	7,34	9,14			
21	5,36	11,12	9,61			

Eine histologisch erkennbare Abhängigkeit der Basalmembranmeßwerte von der verwandten HDC-Konzentration tritt erst am 5. bis 7. Tag (verd. HDC) bzw. am 2. bis 3. Tag (konz. HDC) ein; dann erst hat die Basalmembran sich um etwa das Doppelte verlängert (Abb. 17). Das Verhältnis der Basalmembran zur epidermalen Gesamtdicke unterstreicht dieses Nachhinken in dem Umformungsprozeß des Gewebes. Es dauert je nach Konzentration 5 bis 7 bzw. 2 bis 3 Tage, bis die Basalmembran sich nach einer erheblichen Verdickung der Epidermis um etwa das Doppelte verlängert hat (Abb. 16).

Vergleicht man die Zahl der markierten Zellen mit der epidermalen Dicke (Abb. 18), so ist hier ein nur geringes Abweichen von der Normkurve zu beobachten. Während in den vorherigen Kurven die Basalmembran als Ausdruck des epidermalen Strukturumbaus angenommen wurde, zeigte sich in dieser Kurve, (Abb. 18), daß das epidermale Gesamtvolumen sich wie bei der normalen Epidermis in einem annähernd linearen Verhältnis zum Markierungsindex ändert. Somit läßt sich auch nach chemischer Stimulation der Epidermopoese feststellen, daß die Zahl der DNS-synthetisierenden Zellen in einer direkten Abhängigkeit vom Epidermisvolumen stehen.

Voraussetzung für ein solches Verhältnis ist sicherlich, daß die Epidermis durch die Anwendung dieser Substanzen

nicht wesentlich geschädigt wird. Untersuchungen im Rahmen der Wundheilung (34) oder auch nach Hornschichtabriß (24, 25, 57, 67, 75) haben gezeigt, daß die reparative Phase nach Schädigung der Epidermis zunächst von einer Stimulation der Epidermis geprägt wird, der dann ein Aufbau auch des differenzierenden Zellanteils nachfolgt.

Die in Abschnitt 3 angeführten Untersuchungen sind in der Lage, Hinweise über den Mechanismus des epidermalen Strukturumbaus nach Steigerung der Epidermopoese zu geben. Während unter Normbedingungen (s. Kapitel 1 und 2) ein lineares Verhältnis aller drei Gewebsparameter (Epidermisdicke, Epidermopoese, BML) beobachtet wurde, konnte in dem hier vorliegenden Abschnitt gezeigt werden, daß nach einer überstürzenden Steigerung der Epidermopoese zwei Parameter dissoziiert auftreten. Nur das Verhältnis von Epidermisdicke zur Zahl der markierten Zellen bleibt in einem annähernd konstanten Verhältnis erhalten. Der Parameter des epidermalen Strukturumbaus jedoch, wie es die BML darstellt, zeigt ein erhebliches "Nachhinken". Gründe hierfür sind in der nur relativ "träge" reagierenden Dermis zu suchen. Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht (Tab. 7), finden sich an der Ohrepiidermis des Meerschweinchens nur in größeren Abständen ausgebildete dermale Papillen. Diese scheinen jedoch Voraussetzung für eine Transformabilität der Papillarkörperstruktur zu sein (55).

Die sich rasch vollziehende Reaktion am Gefäßapparat (Vasodilation, Entzündung, ect.) steht im Gegensatz zu dem relativ langsamen Wachstum der bindegewebigen Anteile (Collagenneubildung, Kapillarsprossung).

Der empfindlich reagierende Gefäßplexus ((pro Papille eine Kapillare (11, 60)) befindet sich bekanntlich in einem Bindegewebsnetz eingebettet, das offensichtlich einer nur sehr langsam sich vollziehenden Gewebs-erneuerung unterliegt.

T a b e l l e 7

	Ohr	Sohle
Zahl der dermalen Papillen pro mm OFL	$7,15 \pm 0,63$	$15,26 \pm 1,68$

Bei einer verminderten Zahl von Kapillaren pro OFL-Einheit (Tab. 7) liegt es nahe anzunehmen, daß ein chemischer Reiz zunächst auf einen wenig reagiblen Papillarkörper trifft. Die für eine Gewebsumformung erforderlichen und oben aufgeführten Leistungen (wie Kapillarsprossung, Collagenneubildung, Kapillardilatation und entzündliche Reaktionen) können aus den gegebenen funktionellen Gründen nur verzögert eintreten. Die Umformungsrate läßt sich aus den dargestellten Kurven sehr gut verfolgen und zeigt, daß die Dermis nur nach einer mehrtägigen chemischen Stimulation in der Lage ist, die Schritte

einer Gewebsumformung durchzuführen und mit einer reaktiven Papillarkörperhyperplasie ("Papillomatose") zu reagieren. Die Folge ist naturgemäß eine wesentlich engere Verzahnung des epidermalen Retemusters mit den dermalen Papillen, die in der Messung der Basalmembran zum Ausdruck kommt. Daß hier günstigere Bedingungen für einen erhöhten dermal-epidermalen Stoffaustausch gegeben sind, liegt auf der Hand. Angesichts der zunehmenden Dicke der Epidermis, die nach Anwendung von konzentriertem HDC, z.B. bereits das Fünffache ihres Ursprungswertes erreicht hat (Tab. 6), scheint diese erhöhte Austauschfläche ein teleologisches Erfordernis zu sein: sind doch nutritive Elemente für eine erheblich angewachsene Zahl von Epidermiszellen erforderlich.

Die Beobachtungen, besonders der letzten beiden Kapitel, deuten darauf hin, daß der Dermis eine tragende Rolle nicht nur im normalen strukturellen Aufbau der Epidermis, sondern auch in der Beantwortung pathischer Vorgänge an der Epidermis zukommt. Die strukturelle Organisation bleibt uns anhand von HE-Schnitten jedoch zunächst noch verschlossen. Insbesondere besteht keine Möglichkeit, etwa die geometrische Ausrichtung von Collagenfasern zu ermitteln, um damit ein dreidimensionales Prinzip der dermalen Struktur zu gewinnen. Jedoch ist aus den hier angeführten Untersuchungen im hohen Maße wahrscheinlich, daß durch die Anordnung der Kapillaren im Papillarkörper

in unmittelbarer Nähe zur Epidermis sich eine unterschiedlich starke, relativ rasch reagierende, Gewebskomponente darbietet.

Die Reaktionsfähigkeit dieser, für pathologische Prozesse der Haut wohl wichtigsten Gewebsabschnitte, ist unterschiedlich. Anhand einfacher experimenteller Versuche, wie hier beschrieben nach chemischer Stimulation, wird jedoch ein Einblick in die Dynamik der Gewebsreaktion ermöglicht.

Es erscheint nach den dargelegten Beobachtungen ein Erfordernis weiterer Untersuchungen zu sein, die Wechselwirkungen zwischen Papillarkörper und Epidermis weiter zu verfolgen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Epidermis in Bezug auf ihre veränderlichen Größen: Struktur, Dicke, Basalmembranlänge und Markierungsindex. Diese Parameter wurden an topographisch verschiedenen Epidermistypen des Meerschweinchens gemessen und zueinander in Beziehung gebracht. Um das Verhalten der Größen zueinander während einer Hyperplasie der Epidermis beschreiben zu können, wurde Hexadecan, ein alipathischer Kohlenwasserstoff, als Hyperplasieinduktor benutzt. Es wurden dabei quantitative Analysen der Epidermisstruktur Dicke, BML und Zahl der DNS-synthetisierenden Zellen durchgeführt.

Die Untersuchungen ergaben für die Epidermisstruktur:

- a) Zwei für die oberen Epidermisabschnitte, besonders der Hornschicht des Meerschweinchens geltende Strukturmuster: "Ordnung" und "Unordnung".
- b) Eine direkte Beziehung zwischen Hornschichtarchitektur und den funktionellen Größen wie Dicke, Basalmembranlänge und proliferative Aktivität.
- c) Konstanz dieser Beziehungen unabhängig von den untersuchten Hautarealen (Sohle und Ohr).

Für das Verhältnis von Epidermisdicke, BML und DNS-Synthesaktivität in beiden Körperarealen konnte festgestellt werden

- a) daß jeweils lineare Beziehungen der drei Größen zueinander bestehen, unabhängig von der Körpergegend,
- b) daß topographisch verschiedene Epidermistypen parallel zueinander verlaufende, lineare Abhängigkeiten der drei Größen aufweisen.

Die Ermittlung dosisabhängiger Veränderungen der Epidermisgrößen nach Applikation von n-Hexadecan führte zu folgenden Schlüssen:

- a) Es zeigte sich, daß nach chemischer Stimulation der Epidermopoese eine sechs- bis siebenfache Zunahme der Epidermisdicke und mehr möglich sein kann.
- b) Das Muster epidermaler Reizbeantwortung ist nach Anwendung verschiedener Konzentrationen gleich. Es ergaben sich nur Änderungen in der Stärke der Reaktion und der zeitlichen Korrelation.
- c) Unter längerer Einwirkung des Hyperplasiogens nähern sich die veränderten Beziehungen zwischen Dicke, Mitoseaktivität und Basalmembranlänge wieder den unter Normalbedingungen gefundenen linearen Beziehungen.
- d) Es zeigte sich, daß die Epidermis nach chemischer Stimulation ein neues, physiologisches Gleichgewicht erlangt.
- e) Unter fortlaufender chemischer Stimulation zeigt die Dicke zu Markierungsindex ein annähernd lineares Ver-

hältnis, während die Beziehungen Dicke zu BML wie auch Markierungsindex zu BML dosis- und zeitabhängig dissoziiert auftreten.

- f) Abhängig von der angewandten n-Hexadecan-Konzentration tritt nach unterschiedlicher Behandlungsdauer ein neues Gleichgewicht auf, bei dem die gemessenen Größen dem Verlauf der Normkurve entsprechen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALESCIO, T., di MICHELE, M.: Relationship of epithelial growth to mitotic rise in embryonic lung developing in vitro.
J. Embryol.Exp.Morph., 4, 227 - 237 (1968)
2. ANDERSON, J.W., COOPER, G.A., HOEKSTRA, W.D.:
The histochemistry of the parahepatotic lesions of swine.
J.invest.Derm., 48, 521 - 530 (1967)
3. ATSUGI, M.: Über die Dicke der Haut bei japanischen Neugeborenen und Erwachsenen (1933).
Japanisch. Zitiert nach Tsukuda (1951)
4. BAKER, H., BLAIR, C.P.: Cell replacement in human stratum corneum in old age.
Brit.J.Derm., 80, 367 - 372 (1968)
5. BILLINGHAM, R.E., SILVERS, W.K.: Some Unsolved Problems in the Biology of Skin.
In: Biology of Skin and Hair Growth, pp.1 - 24
Lyne, A.G. and Short, B.F. (Hrsg.)
Angus and Robertson, Sydney 1965
6. BILLINGHAM, R.E., SILVERS, W.K.: Dermo-epidermal Interactions and Epithelial Specificity.
In: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 252 - 266
Fleischmajer, R., Billingham, R.E., (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
7. BLAIR, C.P.: The thickness of stratum corneum in acne vulgaris.
Brit.J.Derm., 80, 516 - 519 (1968)

8. BLAIR, C.P.: Morphology and thickness of the human stratum corneum.
Brit.J.Derm., 80, 430 - 436 (1968)
9. BLECHSCHMIDT, E.: Die Wachstumsbewegungen der Hautorgane bei menschlichen Embryonen.
Anat., 115, 224 - 248 (1950)
10. BORN, W., BICKHARDT, E.: Zur Regelung des Zellnachschubs in der Epidermis.
Klin.Wchschr., 46, 1312 - 1314 (1968)
11. BRAUN-FALCO, O., RASSNER, G.: Zur morphologischen und funktionellen Organisation der menschlichen Epidermis.
Marburger Universitätsbund, Jahrbuch 1966/67
12. BRAUN-FALCO, O., CHRISTOPHERS, E., KURBAN, A.:
Abnormes Verhalten der epidermalen Regeneration bei Patienten mit Psoriasis vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm., 229, 276 - 284 (1967)
13. BRAUN-FALCO, O., CHRISTOPHERS, E.: Psoriasisforme Epidermis-Reaktion der Meerschweinchenhaut durch örtliche Vitamin-A-Säure-Applikation.
Arch.klin.exp.Derm., 234, 70 - 86 (1969)
14. BULLOUGH, W.S., LAURENCE, E.B.: The control of epidermal mitotic activity in mouse.
Proc.Roy.Sec., B 151, 517 - 536 (1960)
15. BULLOUGH, W.S., LAURENCE, E.B.: Stress and adrenalin in relation to the diurnal cycle of the epidermal mitotic activity in the mouse.
Proc.Roy.Soc., B 154, 540 - 556 (1961)

16. BULLOUGH, W.S.: Growth Control in Mammalian Skin.
Nature, 193, 520 - 523 (1962)
17. BULLOUGH, W.S.: The control of mitotic activity in
adult mammalian tissues.
Biol.Rev., 37, 307 - 342 (1962)
18. BULLOUGH, W.S., LAURENCE, E.B.: The production of
epidermal cells.
Symp.Zool.Soc.Lond., 12, 1 - 23 (1964)
19. BULLOUGH, W.S., LAURENCE, E.B.: Accelerating and
Decelerating Actions of Adrenaline on Epidermal
Mitotic Activity.
Nature, 210, 715 - 717 (1966)
20. BULLOUGH, W.S.: The Evolution of Differentiation.
London, Academic Press (1967)
21. BULLOUGH, W.S., LAURENCE, E.B., IVERSEN, O.H., ELGJO, K.:
The Vertebrate Epidermal Chalone.
Nature, 214, 578 - 580 (1967)
22. CHRISTOPHERS, E., KLIGMAN, A.M.: Visualization of the
cell layers of the stratum corneum.
J.Invest.Dermat., 42, 407 - 410 (1964)
23. CHRISTOPHERS, E., SCHAUMLOEFFEL, E.: Zur DNS-Synthese-
zeit in der menschlichen Epidermis.
Arch.klin.exp.Derm., 228, 57 - 64 (1967)
24. CHRISTOPHERS, E., BRAUN-FALCO, O.: Epidermale Re-
generation am Meerschweinchenohr nach Hornschicht-
abrieb.
Eine autoradiographische Untersuchung.
Arch.klin.exp.Derm., 231, 85 - 96 (1967)

25. CHRISTOPHERS, E.: DNS-Synthese und Hyperplasie der Epidermis nach Hornschichtabrieb und Salbenapplikation.
Arch.klin.exp.Derm., 233, 99 - 106 (1968)
26. CHRISTOPHERS, E.: Wachstumsdynamik von Epidermis und Papillenkörper nach lokaler Applikation von Vitamin-A-Säure.
Biometrische Untersuchung am Meerschweinchenohr.
Arch.klin.exp.Derm., 233, 99 - 106 (1968)
27. CHRISTOPHERS, E., BRAUN-FALCO, O.: Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin-A-Säure.
Arch.klin.exp.Derm., 232, 427 - 433 (1968)
28. CHRISTOPHERS, E.: Die Regeneration der normalen und hyperplastischen Epidermis.
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München(1969)
29. CHRISTOPHERS, E., PETZOLD, V.: Epidermal cell replacement: topographical variations in albino guinea-pig skin.
Br.J.Derm., 81, 599 - 607 (1969)
30. CHRISTOPHERS, E.: Die Wanderungskinetik postmitotischer Epidermiszellen.
Arch.klin.exp.Derm., 236, 161 - 172 (1970)
31. CHRISTOPHERS, E.: Eine neue Methode zur Darstellung des Stratum corneum.
Arch.klin.exp.Derm., 237, 717 - 721 (1970)
32. CHRISTOPHERS, E.: Berliner Dermatologen Kongress 1971

33. CHRISTOPHERS, E.: Die epidermale Columnärstruktur.
Ztschr.Zellforsch., 114, 441 - 450 (1971)
34. CHRISTOPHERS, E.: The architecture of the stratum
corneum after wounding.
J.Invest.Dermat., 54, 437 - 442 (1971)
35. CHRISTOPHERS, E.: Cellular architecture of the
stratum corneum.
J.Invest.Dermat., 56, 165 - 169 (1971)
36. CHRISTOPHERS, E.: Kinetic Aspects of Epidermal Healing.
In: Epidermal Wound Healing, Maibach-Rovee.
53 - 69 (1972)
37. CHRISTOPHERS, E.: Persönliche Mitteilungen, unver-
öffentlicht.
38. DROSDOFF, D.: De la mensuration de l'épiderme dans
les différentes parties du corps humain et des
rapports entre son épaisseur et la sensibilité
électro-cutanée.
Arch.Physiol.norm et Path., II.sect., 6, 117 -
134, (1879)
39. DODSON, J.W.: On the Nature of Tissue Interactions
in Embryonic Skin.
Exp.Cell Rs., 31, 233 - 239 (1963)
40. ELGJO, K.: Epidermal cell population kinetics after
repeated applications of some hyperplasia-
producing substance.
Europ.J.Cancer, 4, 183 - 189 (1968)

41. ELGJO, K.: Growth kinetics of the mouse epidermis after application of 3,4-Benzpyrene, Croten oil or 1,2-Benzpyrene.
Acta path.microbiol.scandinav., 73, 183 - 190 (1968)

42. EPSTEIN, N.L., MAIBACH, H.T.: Cell renewal in human epidermis.
Arch.Derm., 92, 462 - 468 (1965)

43. FREI, J.V., STEPHENS, P.: The Correlation of Promotion of Tumor Growth and of Inductions of Hyperplasia in Epidermal Two-Stage Carcinogenesis.
Brit.J.of Cancer, 22, 83 - 92 (1968)

44. GELFANT, S.: Inhibition of the Cell-Division: A Critical and Experimental Analysis.
Int.Rev.Cyt., 14, 1 - 35 (1963)

45. GOSS, J.: Kinetics of Compensatory Growth.
Quart.Rev.Biol., 40, 126 - 146 (1965)

46. GROBSTEIN, C.: Differentiation: Environmental Factors, Chemical and Cellular.
In: Cells and Tissues in Culture 1, pp. 463 - 487, E.N. Willner (Hrsg.)
Academic Press, London-New York 1965

47. GROBSTEIN, C.: Developmental Significance of Interface Materials in Epithelio-Mesenchymal Interactions.
pp. 173 - 176
R.Fleischmajer and R.E. Billingham (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore 1968

48. IVERSEN, O.H., EVENSEN, A.: Experimental skin carcinogenesis in mice.
Norwegian Monographs on Medical Science.
Norwegian Universities Press, Oslo (1962)
49. IVERSEN, O.H.: Kinetics of epidermal reaction to carcinogeno and other skin irritants.
In: Advances in Biology of Skin, pp. 37 - 54,
W. Montagna and R.L. Dobson (Hrsg.)
Pergamon Press, Oxford-London-New-York (1966)
50. KARASEK, M.: Growth and Differentiation of Transplanted Epithelial Cell Cultures.
J.Invest.Derm., 51, 247 - 253 (1968)
51. KIRK, D.L., HOEKSTRA, W.G.: Hexadecane-inuced hyperkeratinisation of guinea-pig.
J.Changes in epidermal weight and water binding.
J.invest.Derm., 43, 2, 93 - 98 (1964)
52. KLIGMAN, A.M., Christophers, E.: Preparation of isolated sheets of human stratum corneum.
Arch.Derm., 88, 707 - 705 (1963)
53. KLIGMAN, A.M.:The biology of stratum corneum.
In: The Epidermis, 387 - 433
W. Mantagna u. W.C. Lobik (Hrsg.)
London-Nex York (Academie Press 1964)
54. LOBITZ, W.C., HOLYOKE, J.B.: The histochemical response of the human epidermis to controlled injury: glycogen.
J.invest.Derm., 22, 189 - 198 (1954)
55. LYNE, A.G., HOLLIS, D.E.: The skin of the sheep: A Comparison of Body Regions.
Aust.J.Biol.Sci., 21, 499 - 527 (1968)

56. LIESE, H.: Untersuchungen über die Epidermisdicke in Abhängigkeit von der Körperregion und dem Alter, sowie ihre Beeinflussung durch chemische und thermale Schädigung.
Inaugural-Dissertation aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (1971)
57. MACKENZIE, J.A.: Relationship between mitosis and the ordered structure of the stratum corneum in mouse epidermis.
Nature (Land.), 226, 653 - 655 (1970)
58. MACKENZIE, J.A.: Ordered Structure of mammalian epidermis
In: Epidermal Wound Healing (Hrsg.) Maibach-Rovee, 5 - 25 (1972)
59. MÜLLER, C.: Die benigne Hyperplasie der Meerschweinchenepidermis nach lokaler Hexadecan-Applikation. Autoradiographisch-Zytokinetische Untersuchungen.
Inaugural-Dissertation aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (1971)
60. Mc LOUGHLIN, C.B.: The Importance of Mesenchymal Factors on the Differentiation of Chick Epidermis.
II. Modification of epidermal Differentiation by Contact with Different Types of Mesenchyme.
J.Embryol.exp.Morph., 2, 355 - 409 (1961)
61. Mc.LOUGHLIN, C.B.: Interactions of Epidermis with Various Types of Foreign Mesenchyme.
In: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 244 - 251
R.Fleischmajer und R.E. Billingham (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore (1968)

62. MEDAWAR, P.: The micro-anatomy of the mammalian epidermis.
Quart.J.Micr.Sci., 94, 481 - 506 (1953)
63. MENTON, D.N., EISEN, A.Z.: Structural organisation of the stratum corneum in certain scaling disorders of the skin.
J.Invest.Derm., 57, 295 - 305 (1971)
64. MESSIER, B., LEBLOND, C.B: Cell proliferation and Migration as revealed by autoradiography after injection of Thymidine-³H into small rates and mice.
Amer.J.Anat., 106, 247 - 285 (1960)
65. MIESCHER, G.: Die Schutzfunktion der Haut gegenüber Lichtstrahlen.
Strahlentherapie, 39, 601 - 623 (1931)
66. MOSCONA, A.A., GASBER, B.: Reconstruction of Skin from Single Cells and Intergumental Differentiation in Cell Aggregates.
18th Hahnemann Symposium: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 230 - 243 (1968)
67. NAHAMURA, S.: Über die Dicke der Haut der verschiedenen Körperregionen bei verschiedenen Rassen.
(1947) Japanisch. Zitiert nach Tsukuda (1951)
68. ODLAND, G., GROSS, R.: Human wound repair. I.Epidermal regeneration. Human wound repair. II, Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal interaction. and fibrogenesis.
J.Cell.Biol., 39, 135 - 151, 152 - 168 (1968)

69. PELC, S.R.: Autoradiograph technique
Nature, 160, 749 - 750 (1947)
70. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by the
strip method.
II. Biometric data on regeneration of the human
epidermis.
J.invest.Derm., 19, 431 - 446 (1952)
71. PLEWIG, G., MARPLES, R.R.: Regional differences of
cell sizes in the human stratum corneum.
J.Invest.Derm., 54, 13 - 18 (1970)
72. RASSNER, G.: Zur Morphologie und Zellphysiologie
Akanthose.
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen
Universitätsklinik Marburg/Lahn (1967)
73. ROSSMILLER, J.D., HOEKSTRA, W.G.: Hexadecane-Induced
Hyperkeratinization of Guinea-Pig Skin.
II. Arginase activity in Normal and Hexadecane-
Treated Epidermis.
J.invest.Derm., 45, 1, 24 - 27 (1965)
74. SENDEL, P.: The Determination of the Differentiation
of the Skin and the Cutaneous Appendages of the
Chick Embryo.
In: The Epidermis, W.Montagna and W.C.Lobik, jr.
(Hrsg.), New York - London, Academic Press (1964)
75. SCHAAF, F.: Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment.
Derm.Wchschr., 139, 297 - 305 (1959)
76. SCHELLANDER, F.: Reaktion von Epidermis und subepi-
dermalen Bindegewebe auf Hornschichtabrisen.
Arch.klin.exp.Derm., 234, 158 - 161 (1969)

77. SPEARMAN, R.C.J.: The evolution of mammalian keratinised structures.
Symp.Zool.Soc.London, pp. 11 - 14 (1964)
78. STEDING, G.: Ursachen der embryonalen Epithelverdichtung.
Acta Anat., 68, 37 - 67 (1967)
79. STEIGLEDER, G.K., SCHULTIS, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung.
Arch.klin.exp.Derm., 202, 567 - 576 (1956)
80. TSUKUDA, T.: Über die Hautdicke der verschiedenen Körperteile bei japanischen Kindern.
Fol.anat.japan., 23, 373 - 380 (1951)
81. VAN SCOTT, E.J., EKEL, T.M.: Kinetics of hyperplasia in Psoriasis.
Arch.Derm., 88, 373 - 381 (1963)
82. WEINSTEIN, G.D.: Autoradiographic studies of the turnover time and protein synthesis in pig epidermis.
J.invest.Derm., 44, 413 - 419 (1965)
83. WEINSTEIN, G.D., VAN SCOTT, E.J.: Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis.
J.invest.Derm., 45, 257 - 262 (1965)
84. WESELLS, N.K.: Effects of extra-epithelial factors on the cooperation of the thymidine by embryonic cells.
Exp.Cell.Res., 30, 30 - 36 (1963)

85. WESSELLS, N.K.: Problems in the Analysis of
Determination, Mitosis and Differentiation.
In: Epithelial-Mesenchymal Interaction,
pp. 132 - 152
R.Fleischmajer und R.E. Billingham (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
86. VAZAWA, S.: Vergleichende Untersuchung der Hautge-
webe in verschiedenen Körperteilen (1933).
Japanisch. Zitiert nach Tsukuda (1951)

Herrn Privatdozent Dr.med.Enno Christophers
danke ich für die Überlassung dieses Themas
und für sein großes Interesse an dem Fortgang
der Arbeit.

Herrn Professor Dr.O.Braun-Falco danke ich für
den Arbeitsplatz an seiner Klinik.

Lebenslauf

Am 2.1.1944 wurde ich als zweites Kind des Dr.jur. Johann Pohl und seiner Ehefrau Maria, geb. Eichinger, in Markt Eisenstein geboren.

Ab 1946 lebte ich mit meinen Eltern in Regen und besuchte dort von 1950 - 1954 die Volksschule, anschließend die Oberrealschule Zwiesel. 1964 legte ich die Reifeprüfung ab.

1964 - 1966 diente ich bei der Bundeswehr, zuletzt als Leutnant der Reserve.

1966 immatrikulierte ich an der Technischen Hochschule München in der Fachrichtung Elektrotechnik.

Im Sommer-Semester 1967 wechselte ich die Studienrichtung und begann an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Studium der Zahnmedizin.

Das Staatsexamen bestand ich im Sommer 1972 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

